

La Física del cáncer

Vicente Crispín y Miguel A. F. Sanjuán

Introducción

En nada piensa menos el hombre libre que en la muerte: su sabiduría consiste en reflexionar, no sobre la muerte, sino sobre la vida.

Con esta cita de Spinoza comienza Erwin Schrödinger el Prefacio de su libro *¿Qué es la vida?* [1]. En el último capítulo y a la pregunta *¿Está basada la vida en las leyes de la física?* responde Schrödinger:

Por lo tanto, no debe desanimarnos que tengamos dificultad en interpretar la vida por medio de las leyes ordinarias de la Física. Eso es lo que cabría esperar de lo que hemos aprendido de la estructura de la materia viva. Debemos estar preparados para encontrar un nuevo tipo de ley física que la gobierne. ¿O tendremos acaso que denominarla ley no-física, o incluso ley super-física?

No, no creo que tengamos que llamarla ley no-física. Porque el nuevo principio subyacente es genuinamente físico. En mi opinión, no es otra cosa que el mismo principio de la teoría cuántica.

Probablemente, reflexionar sobre la física y el cáncer puede resultar una aventura muy atrevida, y seguro que también muy arriesgada. Lo primero que debemos decir es que plantear esta reflexión va más allá de lo que se refiere al tratamiento, diagnóstico o imagen del cáncer utilizando rayos X, campos magnéticos, protones u otras partículas subatómicas, porque esas áreas han sido y continúan siendo cubiertas de forma excelente por los radiofísicos o físicos médicos, realizando contribuciones incalculables. Desde un punto de vista conceptual, supone todo un reto entender qué parte de la vida conecta con el cáncer, qué lo hace tan resistente y a veces tan indestructible, llegando incluso hasta a aniquilar la vida, y a la vez buscar leyes o modelos físico-matemáticos que lo expliquen. Este reto resulta, cuanto menos, similar al que contraemos como físicos al buscar cuáles son las leyes físicas de la naturaleza. Quizás no aumentemos nuestra sabiduría, pero es posible que esta reflexión nos ayude a entender mejor la vida y combatir el cáncer. Probablemente, algo similar sintió el físico Paul Davies [2], bien conocido entre otras cosas por sus trabajos en cosmología, cuando en el año 2007 recibió la llamada de Anna Barker, Directora Adjunta del National Cancer Institute (NCI) de los Estados Unidos, pidiéndole ayuda para la lucha contra el cáncer. Entre otras cosas, Anna Barker le comentó que en los últimos 40 años las tasas de supervivencia frente al cáncer apenas habían variado, a pesar de haberse gastado muchos millones de dólares.

Pretendía por tanto que los físicos pusieran sobre la mesa, en un *workshop* organizado en el NCI, nuevas y radicales ideas. Paul Davies le respondió que él no sabía nada sobre el cáncer, pero aceptó el reto. Si en vez de plantearle este punto de vista innovador, la propuesta hubiese sido seguir trabajando en lo que la física ya había aportado a la medicina, tales como los rayos X, la resonancia magnética, los haces de partículas, etc., probablemente Davies no hubiese aceptado. La idea le resultó tan sugerente que a pesar de tener edad para jubilarse, 65 años, se ilusionó como un joven investigador ante este nuevo y fabuloso reto.

Del *workshop* se pasó a la creación en el año 2009 de 12 centros de Ciencias Físicas en Oncología, Physical Sciences-Oncology Centers (PS-OCs), y en junio de 2015 el NCI anunció la creación de otros nuevos 4 centros, todos ellos repartidos por la geografía norteamericana [3]. Estos centros coinciden con centros universitarios y oncológicos de gran tradición en investigación básica y clínica. Davies es ahora el investigador principal de uno de ellos. Posteriormente la idea se ha extendido a Europa.

Se trata de hacer lo que mejor saben hacer los físicos: buscar un problema, en este caso el cáncer, y mirándolo de una manera nueva, buscar los principios físicos y dinámicos que subyacen. Es decir, meterse de lleno en la lucha contra el cáncer. Con toda seguridad, con esto sólo no podremos curar el cáncer, pero sí podremos esperar que sea una manera nueva de mejorar los tratamientos oncológicos que ahora hacemos, haciéndolos más precisos en la elección de la diana del tratamiento y ayudar al diagnóstico precoz de la metástasis.

Esta nueva perspectiva que se plantea en la lucha contra el cáncer se ha convenido en llamar la *Física del cáncer*, que engloba, por supuesto, las ideas y el planteamiento innovador de Davies (véanse sus trabajos sobre el cáncer como una transición dinámica de fase [4]), así como otros tres grandes temas

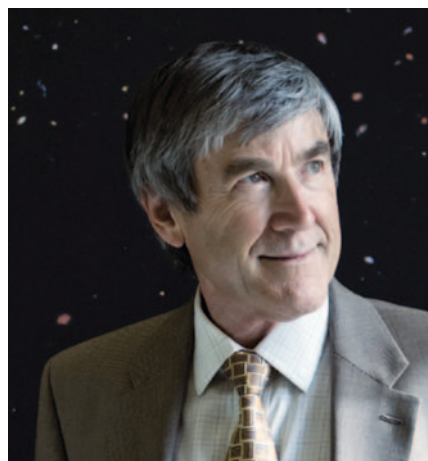


Fig. 1. Paul Davies, actual Director del Physical Sciences-Oncology Center de la Arizona State University.



Fig. 2. Portada del nuevo libro *Physics of Cancer*, publicado por el Institute of Physics, la sociedad de Física británica.

que recoge Franziska Michor [5] en su excelente artículo de revisión: evolución y teoría evolutiva del cáncer; un punto de vista físico de la biomecánica del cáncer que guía la diseminación y progresión del cáncer; y, finalmente, la codificación y la transferencia en el cáncer. En definitiva, son intentos de crear herramientas de la física útiles para la investigación en ese gran puzzle que constituye el cáncer y su lucha. Fruto de esta nueva corriente investigadora han surgido nuevos libros y secciones en revistas científicas, así como numerosos grupos y reuniones científicas en muchos lugares del mundo.

La Física del cáncer: Simposio, junio 2015, Valencia

En este contexto, en junio de 2015 se celebró en Valencia un Simposio con el mismo nombre *Simposio sobre Física del cáncer* [6], que fue organizado por la Universidad de Valencia y la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (IVO), y que ha pretendido recoger los resultados de algunos grupos de investigación nacionales e internacionales sobre este tema.

En el Simposio se puso de manifiesto que los tumores cancerígenos son muy heterogéneos y complejos (“The heterogeneity of cancer diagnosis: interdisciplinary knowledge”, por Estanislao Arana, radiólogo, IVO, Valencia). Asimismo, asumir esta complejidad y heterogeneidad nos lleva a tratamientos más selectivos y personales (“How Bio-Technology is changing Breast Cancer patients behavior”, por Antonio Llobart, oncólogo, IVO, Valencia). Ambos aspectos, el diagnóstico y el tratamiento, dan lugar a una circunferencia en el diagrama de flujo de trabajo que supone la actividad terapéutica en la lucha contra esta enfermedad. Esta circunferencia rodea el espacio en el que podemos incluir lo que José Bernabéu llamó la *física del y en el cáncer* (“IFIMED: The facility of medical physics for imaging and accelerators”, por José Bernabéu, físico, Universidad de Valencia). Un espacio que nutre y proporciona los modelos y herramientas para mejorar los tratamientos y el diagnóstico del cáncer.

Sobre la *física en el* cáncer, se presentaron las siguientes ponencias: nuevos desarrollos en aceleradores de partículas, protones e iones pesados, para un uso más eficaz y versátil de estos (“Advances in Accelerators for Hadrontherapy”, por Silvia Verdú, físico, Brookhaven National Laboratory (Nueva York, EE. UU)); modalidades de imagen que hacen que la utilización de la hadronterapia sea más exacta y precisa (“Applications of particle physics to treatment and monitoring in hadron therapy”, por Josep Oliver, físico, Universidad de Valencia). Este apartado concluyó con la aportación tecnológica al diagnóstico anatomopatológico del cáncer (“Acquisition and Classification of Breast Tissue Microarray, TMA, in Pathology”, por Gloria Bueno, Ingeniera, VISILAB, Universidad Castilla-La Mancha, Ciudad Real).

Sobre la *física del* cáncer se presentaron tres ponencias: una de ellas siguiendo la línea de investigación propuesta por Davies, transición de fases en Oncología (“Phase Transitions in Oncology”, por Carlos Peña, físico, CSIC-IFIC, Valencia). Otra ponencia fue sobre la modelización del crecimiento de los tumores, especialmente del glioblastoma multiforme (“Modelling Brain Tumors using Mathematics Success stories” por Víctor Pérez-García, físico, Universidad de Castilla-La Mancha, Ciudad Real). La interacción del tumor con el sistema inmunológico da lugar a una batalla básica y fundamental en la lucha contra la enfermedad, y tuvo en la Jornada una especial importancia (“Physics and Dynamics of Cancer. On the law governing the lysis of solid tumors” por Miguel A. F. Sanjuán, físico, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid). Finalmente se abordó la utilización de métodos de la física estadística, tales como grupos de renormalización dinámica entre otros, para estudiar el comportamiento a gran escala de la población celular que crece e interactúa a través del campo de la concentración química que segregan las células, aportando luz al desafiante problema del cáncer metastásico (“Collective Dynamics of Dividing Chemotactic Cells”, por Ramin Golestanian, físico, Universidad de Oxford, Oxford, GB).

Física de la vida, de la materia viva y del cáncer: la física, la biología y la medicina obligadas a entenderse

Volviendo de nuevo al comienzo a la cita de Erwin Schrödinger del libro *¿Qué es la vida?* con la que se inicia este artículo, es posible que él estuviera en lo cierto en lo que se refiere a la existencia de una nueva ley física pero no en el sentido que el planteaba. Ha tenido que pasar bastante tiempo para poder dar una respuesta más adecuada. La biología atrae y atrae la atención de eminentes físicos, empezando por Ludwig Boltzmann. En el siglo XIX, Boltzmann se esforzó en sus últimos años, dada su inclinación filosófica, en trascender lo que él había hecho y pensado, mirando la evolución desde una perspectiva física. En este proceso absorbió mucho de Darwin, cuando sus teorías no eran tan ampliamente aceptadas como lo son en la actualidad. Max Delbrück animado por Niels Bohr, después de escucharle en una conferencia en Copenhague sobre la dualidad onda-partícula, se dedicó a explorar la dualidad materia viva-materia inerte. No tuvo mucha suerte en este aspecto, pero su trabajo le llevó a ser pionero en genética molecular y posteriormente recibir el Premio Nobel de Medicina en 1969.

Francis Crick y Maurice Wilkins, físicos, James Watson, biólogo y Rosalind Franklin, químico, fueron los descubridores de la estructura del ADN. Ellos pusieron las bases de la genómica del cáncer y buena parte de la biología contemporánea.

Dos físicos, Richard P. Feynman y F. Crick, entendieron que para el estudio de sistemas bioló-

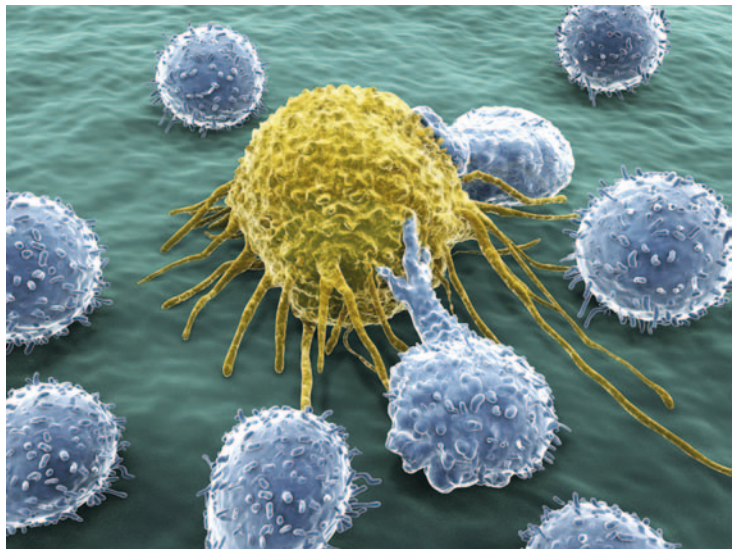
gicos se necesita estar tan cerca del experimento que permita (en sentido figurado), sumergir sus dedos y su mente en ellos. Por un lado Feynman trabajó durante un tiempo (algunas semanas en verano) en el laboratorio de Delbrück en Caltech. El tema de su trabajo fue el código genético (necesario por desarrollarlo en ese laboratorio). Aun así, Feynman aisló algunos de los primeros supresores intragénicos. La biología no atrapó a Feynman: demasiada variabilidad, era demasiado pronto para establecer predicciones y cálculos a partir de los datos experimentales. No obstante, a pesar de no engancharse con la biología, Feynman dejó en sus conferencias muestra también de su genio. Así y a propósito de la ley física dijo:

Nuestra imaginación se estira al máximo pero, a diferencia de la ficción que imagina cosas que no están realmente ahí, se estira para captar cosas que sí están ahí.

En este contexto, conviene citar al eminente biólogo, Premio Nobel de Medicina de 2001 y ex-Presidente de la Royal Society Sir Paul Nurse, quien desde hace años en su bien conocida tesis *Grandes ideas de la Biología* [7] señala junto a la célula, el gen, la evolución y la vida como química, la idea de biología como un sistema organizado con información. Muchos sistemas biológicos pueden describirse como sistemas complejos que interactúan entre sí y además pueden ser entendidos en términos de los procesos de información que actúan entre ellos. Estos, además, operan a todas las escalas, desde las neuronas del cerebro hasta los complejos ecosistemas. Sin olvidar por supuesto que el carácter dinámico de las células puede hacer aumentar de modo notable sus capacidades de información. En una palabra declara que las ciencias de la complejidad pueden llevar a la biología a nuevas áreas abstractas teóricas como ya de hecho poseen otras disciplinas como la física y la química.

Ahora, siglo XXI, es el momento para buscar el lugar de la “Física de la vida”, donde la física aporta esa perspectiva necesaria para comprender principios básicos de la biología, así como para describir ese balance sutil entre el orden y el desorden en los sistemas biológicos. Para una perspectiva adecuada puede verse el excelente libro de Clas Blomberg [8]. En todo sistema viviente, la estabilidad es crucial, cuando falla el mecanismo de control de retroalimentación se produce la muerte. Este tipo de fallo puede ser el cáncer.

La “física del cáncer” sería la “física de la vida” cuando no hay estabilidad. El concepto de no equilibrio en física estadística y la dinámica de poblaciones proporcionan un sorprendente nuevo punto de vista sobre los patrones habituales que regulan las células madre en los tejidos de los mamíferos. De modo que se pueden explorar los factores que conducen a la desregularización



y consecuentemente a la aparición de estados de células enfermas.

Mantiene Davies que los cambios de organización estructural y el funcionamiento metabólico a nivel celular debidos a inestabilidad genética, fuerzas físicas y químicas, y los cambios de organización del desarrollo y la dinámica en el nivel de población celular, impulsados por las fuerzas de selección natural, no están muy bien entendidos a pesar de la gran cantidad de avances en biología molecular y celular que se han producido en las últimas cinco décadas. Hay fuertes reminiscencias con las transiciones de fase en sistemas físicos, sosteniendo que en efecto son formalmente equivalentes, cuando las características físicas se tienen en cuenta, especialmente la naturaleza dinámica del cáncer. Admitiendo esto, somos capaces de aplicar el extenso cuerpo de conocimientos que se tiene de las transiciones de fase en física estadística, a la aparición y progresión del cáncer. El objetivo último de este enfoque es obtener una descripción cuantitativa del inicio y progresión del cáncer utilizando herramientas tanto físicas como de modelización matemática [9, 10]. Estos sirven de complemento a los estudios experimentales y clínicos, además de permitir revelar principios físicos desconocidos que han podido haber sido pasados de alto cuando se ha contemplado el problema únicamente desde el punto de vista biológico. En consecuencia, desde el punto de vista diagnóstico, un punto de transición para el cáncer puede ser identificado como un punto crítico de este sistema dinámico. Desde el punto de vista terapéutico, la curación de un cáncer puede considerarse como una intervención que revierte las condiciones de estabilidad para el estado de cáncer a favor del estado normal. En este sentido, Davies adopta el término *transición de fase normal a cáncer* [4] para caracterizar los cambios a nivel celular y población en los organismos vivos.

El cáncer es una enfermedad compleja y heterogénea desde todos los puntos de vista. Las

Fig. 3. Células inmunes atacando a una célula tumoral.

poblaciones de las células tumorales muestran una variabilidad notable, eventualmente en cada rasgo fenotípico discernible, incluso en fenotipos clínicamente importantes como la capacidad de dar lugar a metástasis y sobrevivir a la terapia, haciéndose resistentes.

Sin lugar a duda se precisa una integración de todas las ciencias, incluyendo la física, la biología y la modelización matemática junto con la medicina, para afrontar definitivamente la lucha contra el cáncer.

Sir Williams Osler, considerado como uno de los padres de la medicina moderna, dijo: "La medicina es una ciencia de la incertidumbre y un arte de la probabilidad". Sin duda, los físicos están familiarizados con incertidumbres y probabilidades, de modo que la medicina puede enriquecerse de sus posibles contribuciones.

Referencias

- [1] E. SCHRÖDINGER, *¿Qué es la vida?* (Tusquets, 1983).
- [2] M. MITCHELL WALDROP, "The disruptor", *Nature* 474, 20-22, 2011.
- [3] <http://physics.cancer.gov/>
- [4] P. C. W. DAVIES, L. A. DEMETRIUS y J. A. TUSZYNSKI. "Cancer as a dynamical phase transition", *Theoretical Biology and Medical Modelling* 8:30, 2011.
- [5] F. MICHOR, J. LIPHARDT, M. FERRARI y J. WIDOM, "What does physics have to do with cancer?", *Nat. Rev. Cancer* 11(9), 657-670, 2011.

- [6] <https://indico.cern.ch/event/382038/overview>
- [7] SIR PAUL NURSE, *The great ideas of biology*. <http://bit.ly/1S6jDQz>
<http://bit.ly/10SoDdJ>
- [8] C. BLOMBERG, *The Physics of Life* (Elsevier, 2007). <http://www.sciencedirect.com/science/book/9780444527981>.
- [9] D. WODARZ y N.L. KOMAROVA, "Dynamics of cancer: mathematical foundations of oncology", *World Scientific Publishing*, 2013.
- [10] P. ALTROCK, L.L. LIU y F. MICHOR. "The mathematics of cancer: integrating quantitative models", *Nat. Rev. Cancer* 15(12), 730-745, 2015.



Vicente Crispín
Instituto Valenciano de
Oncología, Valencia.



Miguel A. F. Sanjuán
Universidad Rey Juan Carlos,
Madrid

Un paso de gigante en la generación de vacío

TURBOVAC i / iX
Bombas turbomoleculares híbridas
Sin aceite. Y SIN MANTENIMIENTO.

© 2015 Oerlikon Leybold Vacuum



En sus diferentes versiones garantizan: máxima compresión, mayor throughput y elevadísimo caudal también para gases ligeros, además de una total flexibilidad de instalación.

¡Nunca ha sido tan fácil como ahora mejorar sus procesos!

Oerlikon Leybold Vacuum Spain S.A.
Oficina De Ventas y Servicio de Asistencia
Técnica en España y Portugal
C/ Huelva 7
E-08940 Cornellá de Llobregat (Barcelona)

T: +34 93 666 43 11
F: +34 93 666 43 70
info.vacuum.ba@oerlikon.com
www.oerlikon.com/leyboldvacuum

oerlikon
leybold vacuum